

PCT/JP98/01094  
16.03.98

日 本 国 特 許 庁  
PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 01 MAY 1998  
WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1997年 6月 5日

出 願 番 号  
Application Number:

平成 9年特許願第163275号

出 願 人  
Applicant (s):

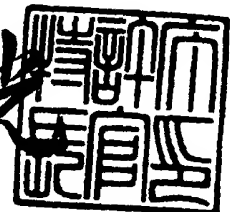
株式会社資生堂

PROCESSED DOCUMENT

1998年 4月17日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Patent Office

荒井寿光



出証番号 出証特平10-3029653

【書類名】 特許願

【整理番号】 SD970039

【提出日】 平成 9年 6月 5日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 7/00

【発明の名称】 紫外線皮膚免疫機能低下防止用免疫賦活剤

【請求項の数】 4

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区新羽町 1 0 5 0 番地 株式会社資  
生堂 第一リサーチセンター内

    【氏名】 長沼 雅子

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区新羽町 1 0 5 0 番地 株式会社資  
生堂 第一リサーチセンター内

    【氏名】 岩井 一郎

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区新羽町 1 0 5 0 番地 株式会社資  
生堂 第一リサーチセンター内

    【氏名】 畑尾 正人

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区新羽町 1 0 5 0 番地 株式会社資  
生堂 第一リサーチセンター内

    【氏名】 山口 賢志

【発明者】

    【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区新羽町 1 0 5 0 番地 株式会社資  
生堂 第一リサーチセンター内

    【氏名】 八木 栄一郎

【特許出願人】

    【識別番号】 000001959

【郵便番号】 104  
【住所又は居所】 東京都中央区銀座7丁目5番5号  
【氏名又は名称】 株式会社資生堂  
【代表者】 福原 義春

【代理人】

【識別番号】 100094570  
【郵便番号】 162  
【住所又は居所】 東京都新宿区新小川町9-10-805  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 ▲高▼野 俊彦  
【連絡先】 03-3235-0044

【代理人】

【識別番号】 100097124  
【郵便番号】 162  
【住所又は居所】 東京都新宿区新小川町9-10-805  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 志波 邦男

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成 9年特許願第 87660号  
【出願日】 平成 9年 3月21日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 019138  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1  
【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1  
【包括委任状番号】 9306191

【書類名】 明細書

【発明の名称】 紫外線皮膚免疫機能低下防止用免疫賦活剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下防止用免疫賦活剤。

【請求項2】 グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下改善・防止剤。

【請求項3】 グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下防止用免疫賦活外用剤。

【請求項4】 グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下改善・防止外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は紫外線による皮膚の免疫機能低下を外用により防止するための皮膚免疫賦活剤もしくは紫外線皮膚免疫機能低下改善・防止外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

皮膚は生体の最外層に位置する臓器であり、物理的、化学的及び生物学的侵襲を最も強く、直接的に被る器官であるが、近年、皮膚は最もよく発達した免疫臓器であることが明らかとなってきた。

【0003】

皮膚は、表皮の角化細胞、ランゲルハンス細胞、真皮の樹状細胞、血管内皮細胞、マクロファージ等から構成されているが、ランゲルハンス細胞は抗原処理、抗原提示能力によって皮膚免疫機能の中心的な役割を演じているとされ、外部からの異物としての抗原の進入に対し、すみやかに接触して処理し、リンパ節へ移動してT細胞にそれを提示し、以後の一連の免疫応答反応が始まると考えられている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

近年、紫外線自体の発癌性に加えて紫外線により皮膚免疫反応が低下する為に発癌を助長する可能性が指摘されるようになってきた。サンスクリーン等の日焼け止め化粧料によって紫外線を防御することが紫外線発癌の防止に極めて重要であるが、サンスクリーンを日常的に用いない季節でも日々紫外線を浴び続けることによって免疫抑制作用が現れる可能性もあり、発癌以外の生体への様々な悪影響も心配される。

【0005】

また、加齢によっても皮膚免疫機能が低下するように、紫外線以外の様々な原因で皮膚免疫機能が低下することが知られている。

【0006】

以上の理由から、日常的に用いることができる皮膚免疫賦活作用もしくは皮膚免疫機能低下の改善・防止作用を有する薬剤の開発が急務となっていた。

【0007】

しかしながら、様々な原因による皮膚免疫機能低下の相互関係に関する詳細な解明はなされておらず、例えば、加齢による皮膚免疫機能低下作用を抑制する物質が他の原因による皮膚免疫機能低下作用を抑制することができるという保証は全くない。

【0008】

また、従来、加齢すなわち老化による皮膚免疫機能低下防止に関する研究に比べ、紫外線による皮膚免疫機能低下防止に関する研究は必ずしも十分にはなされていない。

【0009】

例えば、加齢による皮膚免疫機能低下を抑制する物質として、経口によりグルタチオンを服用することが知られているが（例えば、フレグランスジャーナルNo. 82, 1987, 65頁参照）、グルタチオンが、外用によっても加齢による皮膚免疫機能低下を抑制することが出来るか否かあるいは紫外線による皮膚免疫機能低下を抑制することが出来るか否かについては全く研究されていなかった。

## 【0010】

そこで、本発明者らは、特に紫外線による皮膚免疫抑制作用に対する防止効果を種々の物質について調べた結果、経口により加齢による免疫機能低下を防止する作用のあるグルタチオンが、紫外線による免疫機能低下作用を外用によっても防止することができるという新たな知見を見出し、この知見に基づき本発明を完成するに至った。

## 【0011】

外用グルタチオンの紫外線による免疫低下作用を抑制する免疫賦活作用及び免疫機能低下改善・防止作用等に関する報告はこれまでになく、本発明はグルタチオンが紫外線による免疫機能の低下を外用により極めて顕著に改善・防止することが出来るという当業者に予測不可能な新たな効果を見出した結果完成された発明である。

## 【0012】

## 【課題を解決するための手段】

すなわち、本発明は、グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下防止用免疫賦活剤を提供するものである。

## 【0013】

また、本発明は、グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下改善・防止剤を提供するものである。

## 【0014】

さらに、本発明は、グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下防止用免疫賦活外用剤を提供するものである。

## 【0015】

また、本発明は、グルタチオンを含有することを特徴とする紫外線皮膚免疫機能低下改善・防止外用剤を提供するものである。

## 【0016】

## 【発明の実施の形態】

以下、本発明の構成について詳述する。

## 【0017】

本発明の皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤に用いるグルタチオンとは、生体内に最も多く存在するSH化合物で、タンパク質その他のジスルフィドと酵素的、非酵素的に反応し、そのSHを維持する機能を有し、この反応で酸化型グルタチオンに変換される。

#### 【0018】

本発明の皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤におけるグルタチオンの配合量は、皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤全量中、乾燥物として0.005～20.0重量%、好ましくは0.01～10.0重量%である。0.005重量%未満であると、紫外線による免疫機能低下改善・防止効果が十分に発揮されず、20.0重量%を超えると製剤化が難しいので好ましくない。また、10.0重量%以上配合してもさほど大きな効果の向上はみられない。

#### 【0019】

本発明の皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤は、上記必須成分以外に、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば、美白剤、保湿剤、酸化防止剤、油性成分、紫外線吸収剤、抗炎症剤、界面活性剤、増粘剤、アルコール類、粉末成分、色材、水性成分、水、各種皮膚栄養剤等を必要に応じて適宜配合することができる。

#### 【0020】

本発明の皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤は、例えば、軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等の皮膚外用剤の形態として利用でき、その剤型は特に問わない。本発明の皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤は、紫外線による免疫低下機能を防止するための免疫賦活化粧料若しくは皮膚免疫機能改善・防止化粧料としての利用価値が高い。

#### 【0021】

#### 【実施例】

次に実施例によって本発明をさらに詳細に説明する。尚、本発明はこれにより限定されるものではない。配合量は重量%である。実施例に先立ち、グルタチオンの紫外線による皮膚免疫機能改善・防止作用に関する試験方法とその結果につ

いて説明する。

#### 【0022】

##### 「試験方法及び結果」

ランゲルハンス細胞に抗原(trinitrobenzenesulfonic acid, 1mg/ml)を添加、洗淨し、リンパ節細胞浮遊液液をnylon fiber column (Wako)で精製して得られるT細胞と混合培養した。その結果、ランゲルハンス細胞はT細胞に抗原を提示してT細胞は増殖するが、ランゲルハンス細胞にUVを照射した後に抗原を添加し、T細胞との混合培養を行うとランゲルハンス細胞の抗原提示機能が抑制される為、T細胞の増殖の減少が観察される。我々は紫外線照射時にグルタチオン(GSH) 3mMを添加することによって、UVによるランゲルハンス細胞の抗原提示機能抑制に対するグルタチオンの防御効果を調べた。この結果を図1に示す。図1の縦軸は、T細胞の増殖を示しており、T細胞が増えれば免疫機能が働いていることを表す。横軸は、抗原添加、UV照射、グルタチオン(GSH)添加の有無をそれぞれ+と-で表している(+は、添加または照射したことを表し、-は、非添加、非照射を表す。)。図1から、抗原だけを添加するとT細胞は増殖するが(17500)、紫外線を照射するとT細胞は減少する(5000)。この時、グルタチオンを添加するとT細胞の増殖は回復する(11000)ことが分かる。したがって、グルタチオンが優れた免疫賦活作用及び皮膚免疫機能改善作用を発揮することが確認された。

#### 【0023】

以下に、グルタチオンを、外用により紫外線による免疫機能低下防止を目的とする皮膚免疫賦活作用剤若しくは皮膚免疫機能防止・改善剤として利用した実施例を示す。

#### 【0024】

##### 「実施例1 クリーム」

##### (処方)

ステアリン酸	5.0	重量%
ステアリルアルコール	4.0	
イソプロピルミリステート	18.0	



グリセリンモノステアリン酸エステル	3.0
プロピレングリコール	10.0
グルタチオン	0.01
パラアミノ安息香酸	0.5
苛性カリ	0.2
亜硫酸水素ナトリウム	0.01
防腐剤	適量
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールとグルタチオンと苛性カリを加え溶解し、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を徐々に加え、全部加え終わってからしばらくその温度に保ち反応を起こさせる。その後、ホモミキサーで均一に乳化し、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0025】

「実施例2 クリーム」

(処方)

ステアリン酸	2.0	重量%
ステアリルアルコール	7.0	
水添ラノリン	2.0	
スクワラン	5.0	
2-オクチルドデシルアルコール	6.0	
ポリオキシエチレン(25モル)セチルアルコールエーテル	3.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
プロピレングリコール	5.0	
グルタチオン	0.05	
亜硫酸水素ナトリウム	0.03	
エチルパラベン	0.3	

香料

適量

イオン交換水

残余

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0026】

「実施例3 クリーム」

(処方)

固形パラフィン	5.0	重量%
ミツロウ	10.0	
ワセリン	15.0	
流動パラフィン	41.0	
グリセリンモノステアリン酸エステル	2.0	
ポリオキシエチレン(20モル)ソルビタン モノラウリン酸エステル	2.0	
石けん粉末	0.1	
硼砂	0.2	
グルタチオン	0.05	
亜硫酸水素ナトリウム	0.03	
アスコルビン酸	2.0	
エチルパラベン	0.3	
香料		適量
イオン交換水		残余

(製法)

イオン交換水に石けん粉末と硼砂を加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相をかきまぜながら徐々に加え反応を行う。反応終了後、ホモミキサーで均一に乳化し、乳化

後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0027】

「実施例4 乳液」

(処方)

ステアリン酸	2.5	重量%
セチルアルコール	1.5	
ワセリン	5.0	
流動パラフィン	10.0	
ポリオキシエチレン(10モル)モノオレイン酸エステル	2.0	
ポリエチレングリコール1500	3.0	
トリエタノールアミン	1.0	
カルボキシビニルポリマー	0.05	
(商品名:カーボポール941, B.F.Goodrich Chemical company)		
グルタチオン	0.01	
パラジメチルアミノ安息香酸オクチル	1.0	
亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
アルブチン	3.5	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解する(A相)。残りのイオン交換水にポリエチレングリコール1500とトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し加熱融解して70℃に保つ(油相)。水相に油相を加え予備乳化を行い、A相を加えホモキサーで均一乳化し、乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0028】

「実施例5 乳液」

(処方)

マイクロクリスタリンワックス	1.0	重量%
密ロウ	2.0	
ラノリン	20.0	
流動パラフィン	10.0	
パアラジメチルアミノ安息香酸オクチル	3.0	
スクワラン	5.0	
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	4.0	
ポリオキシエチレン (20モル) ソルビタン モノオレイン酸エステル	1.0	
プロピレングリコール	7.0	
グルタチオン	10.0	
アスコルビン酸リン酸マグネシウム	3.0	
亜硫酸水素ナトリウム	0.01	
エチルパラベン	0.3	
香料	適量	
イオン交換水	残余	

(製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加え、加熱して70℃に保つ(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つ(油相)。油相をかきまぜながらこれに水相を徐々に加え、ホモミキサーで均一に乳化する。乳化後よくかきまぜながら30℃まで冷却する。

【0029】

「実施例6 ゼリー」

(処方)

95%エチルアルコール	10.0	重量%
ジプロピレングリコール	15.0	
ポリオキシエチレン (50モル) オレイル アルコールエーテル	2.0	
カルボキシビニルポリマー	1.0	

(商品名: カーボポール940, B.F. Goodrich Chemical company)

苛性ソーダ	0.15
L-アルギニン	0.1
パラメトキシケイ皮酸イソプロピル	0.1
酸化チタン	5.0
グルタチオン	7.0
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン	
スルホン酸ナトリウム	0.05
エチレンジアミンテトラアセテート・3ナトリウム・2水	0.05
メチルパラベン	0.2
香料	適量
イオン交換水	残余

(製法)

イオン交換水にカーボポール940を均一に溶解し、一方、95%エタノールにグルタチオン、ポリオキシエチレン(50モル)オレイルアルコールエーテルを溶解し、水相に添加する。次いで、その他の成分を加えたのち苛性ソーダ、L-アルギニンで中和させ増粘する。

【0030】

「実施例7 美容液」

(処方)

(A相)

エチルアルコール(95%)	10.0	重量%
ポリオキシエチレン(20モル)オクチルドデカノール	1.0	
パントテニールエチルエーテル	0.1	
グルタチオン	1.5	
メチルパラベン	0.15	

(B相)

水酸化カリウム	0.1
---------	-----

(C相)

グリセリン	5.0
ジプロピレングリコール	10.0
亜硫酸水素ナトリウム	0.03
カルボキシビニルポリマー	0.2

(商品名: カーボポール940, B.F.Goodrich Chemical company)

精製水 残余

(製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化する。次いでB相を加えたのち容器に充填を行う。

【0031】

「実施例8 バック」

(処方)

(A相)

ジプロピレングリコール	5.0 重量%
ポリオキシエチレン(60モル)硬化ヒマシ油	5.0

(B相)

グルタチオン	0.01
オリーブ油	5.0
酢酸トコフェロール	0.2
エチルパラベン	0.2
香料	0.2

(C相)

亜硫酸水素ナトリウム	0.03
ポリビニルアルコール	13.0

(ケン化度90、重合度2,000)

エタノール	7.0
精製水	残余

(製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化する。

次いでこれをC相に加えたのち容器に充填を行う。

【0032】

「実施例9 固形ファンデーション」

(処方)

タルク	43.1	重量%
カオリン	15.0	
セリサイト	10.0	
亜鉛華	7.0	
二酸化チタン	3.8	
黄色酸化鉄	2.9	
黒色酸化鉄	0.2	
スクワラン	8.0	
イソステアリン酸	4.0	
モノオレイン酸POEソルビタン	3.0	
オクタン酸イソセチル	2.0	
グルタチオン	1.0	
防腐剤	適量	
香料	適量	

(製法)

タルク～黒色酸化鉄の粉末成分をブレンダーで十分混合し、これにスクワラン～オクタン酸イソセチルの油性成分、グルタチオン、防腐剤、香料を加え良く混練した後、容器に充填、成型する。

【0033】

「実施例10 乳化型ファンデーション（クリームタイプ）」

(処方)

(粉体部)

二酸化チタン	10.3	重量%
セリサイト	5.4	
カオリン	3.0	

黄色酸化鉄	0.8
ベンガラ	0.3
黒色酸化鉄	0.2
(油相)	
デカメチルシクロペンタシロキサン	11.5
流動パラフィン	4.5
ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	4.0
(水相)	
精製水	50.0
1,3-ブチレングルコール	4.5
グルタチオン	1.5
アスコルビン酸グルコシド	1.0
ソルビタンセスキオレイン酸エステル	3.0
防腐剤	適量
香料	適量

(製法)

水相を加熱攪拌後、十分に混合粉碎した粉体部を添加してホモミキサー処理する。更に加熱混合した油相を加えてホモミキサー処理した後、攪拌しながら香料を添加して室温まで冷却する。

【0034】

【発明の効果】

本発明によれば、外用により紫外線による皮膚免疫機能低下を防止する優れた皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能改善・防止剤を提供できる。

【図面の簡単な説明】

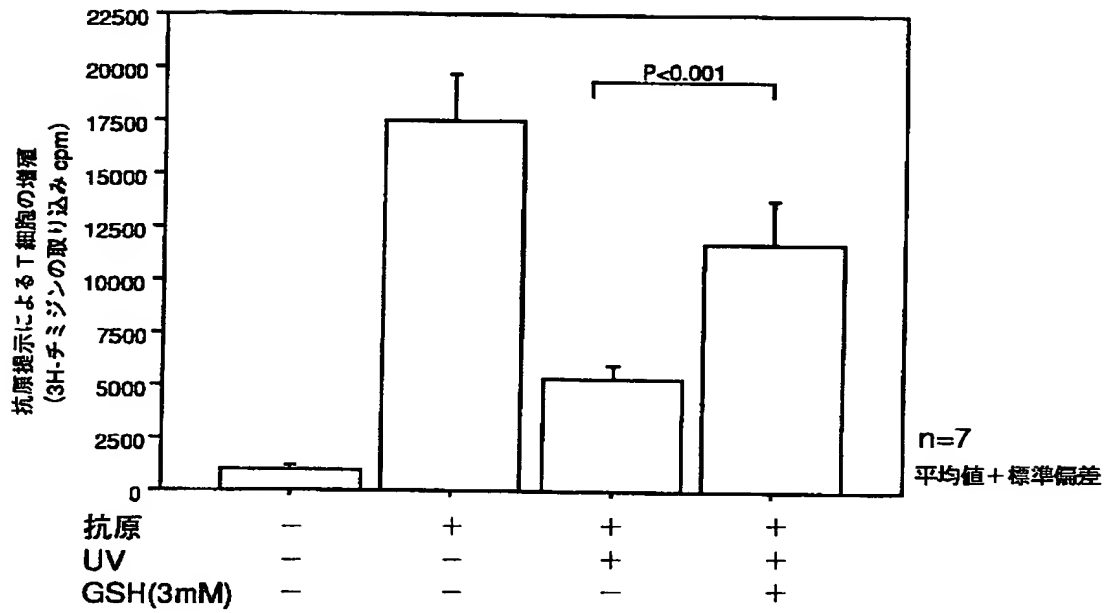
【図1】

UVによるランゲルハンス細胞抗原提示機能の低下とグルタチオン (GSH) の防御作用を表す図である。



【書類名】 図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【目的】 紫外線による皮膚免疫機能低下を防止することができる皮膚免疫賦活剤若しくは皮膚免疫機能低下改善・防止剤を提供すること。

【構成】 紫外線皮膚免疫機能低下防止用皮膚免疫賦活剤若しくは紫外線皮膚免疫機能低下改善・防止剤である。

【選択図】 なし

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000001959

【住所又は居所】 東京都中央区銀座7丁目5番5号

【氏名又は名称】 株式会社資生堂

【代理人】 申請人

【識別番号】 100094570

【住所又は居所】 東京都新宿区新小川町9-10-805 高野・志  
波国際特許事務所

【氏名又は名称】 ▲高▼野 俊彦

【代理人】 申請人

【識別番号】 100097124

【住所又は居所】 東京都新宿区新小川町9-10-805 高野・志  
波国際特許事務所

【氏名又は名称】 志波 邦男

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000001959]

1. 変更年月日	1990年 8月27日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区銀座7丁目5番5号
氏 名	株式会社資生堂